

8/9/5

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009188491

WPI Acc No: 1992-315931/199238

XRAM Acc No: C92-140334

**Bacterial culture for preventing dental caries and periodontal disease - contains competitive inhibitors of pathogenic strains, incorporated into foods or tablets**

Patent Assignee: MADINIER I (MADI-I)

Inventor: MADINIER I

Number of Countries: 017 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9214475	A1	19920903	WO 92FR126	A	19920212	199238 B
FR 2672494	A1	19920814	FR 911920	A	19910213	199241

Priority Applications (No Type Date): FR 911920 A 19910213

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; EP 154549; EP 196858; EP 228861; EP 353581; EP 58575; JP 59220191

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 9214475 A1 F 13 A61K-035/74

Designated States (National): CA RU US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LU MC NL SE

FR 2672494 A1 5 A61K-035/74

Abstract (Basic): WO 9214475 A

Prophylactic bacterial cultures prevent dental caries by their competitive bacteriological properties against any cariogenic species which may be present. Their properties allow them to be used in the food industry in whatever form required. The cultures contain bacteria other than Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus and Actinobacillus bovis.

Pref. the cultures contains one or more compatible non-virulent bacteria, esp. Gram-positive, immobile cocci which are air-tolerant and/or encapsulated, e.g. Stomatococcus mucilaginosus (S.m.).

USE/ADVANTAGE-- The cultures are useful in the food industry (esp. in prodn. of yoghurt etc.) or in pharmaceuticals (e.g. as tablets). They prevent colonisation of dental surfaces by e.g. Streptococcus mutans, and may also help to prevent other parodontal diseases (by a similar pathogen-competing effect

Dwg.0/0

Title Terms: BACTERIA; CULTURE; PREVENT; DENTAL; CARIES; PERIODONTAL; DISEASE; CONTAIN; COMPETE; INHIBIT; PATHOGEN; STRAIN; INCORPORATE; FOOD; TABLET

Derwent Class: B04; D13; D16; D21

International Patent Class (Main): A61K-035/74

International Patent Class (Additional): A23C-009/127; C12N-001/20

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B02B1; B12-L03; D03-B; D03-H01T; D05-H04; D08-A05

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* M423 M781 M903 P912 Q211 Q233 V500 V540

2,34  
102(b) 1, 9, 23, 24, 28



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b>  <b>A61K 35/74, A23C 9/127</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 92/14475</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> 3 septembre 1992 (03.09.92)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR92/00126 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 12 février 1992 (12.02.92)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 91/01920                      13 février 1991 (13.02.91)                      FR  <b>(71)(72) Déposant et inventeur:</b> MADINIER, Isabelle [FR/FR]; Les Balcons de Valombrese, 20, avenue de Valombrese, F-06100 Nice (FR).  <b>(81) Etats désignés:</b> AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), RU, SE (brevet européen), US.		<b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>
<b>(54) Title: PROPHYLACTIC FERMENTS FOR COMBATTING DENTAL CARIES</b>  <b>(54) Titre: FERMENTS PROPHYLACTIQUES FAVORISANT LA PREVENTION DE LA CARIE DENTAIRE</b>  <b>(57) Abstract</b>  <p>Prophylactic ferments for combatting dental caries on account of their competitive ecological properties in relation to possible cariogenic strains and agro-food properties enabling them to be used in industry. The prophylactic ferments consist of different bacteria capable of entering into competition with other oral flora bacteria, such as avirulent strains of <i>Streptococcus</i>, <i>Lactobacillus</i> and <i>Stomatococcus</i>, or any other avirulent bacterial or mutant species corresponding to the oral health. Said prophylactic ferments can be used alone, or preferably in association, for example, as coferments in the manufacture of yoghurts, kefir and other fermented milk-based products, or as lyophilizing products in the form of tablets. The prophylactic ferments according to the invention are for use especially in the agro-food, healthfoods and pharmaceutical industries.</p> <b>(57) Abrégé</b>  <p>La présente invention concerne des ferments prophylactiques permettant de favoriser la prévention de la carie dentaire grâce à des propriétés écologiques compétitives vis à vis d'éventuelles souches cariogènes et des propriétés agro-alimentaires permettant leur utilisation industrielle. Ces ferments prophylactiques sont constitués de différentes bactéries susceptibles d'entrer en compétition avec les autres bactéries de la flore orale, telles que des souches avirulentes de <i>Streptococcus</i>, <i>Lactobacillus</i> et <i>Stomatococcus</i>, ou toute autre espèce bactérienne ou mutant avirulent compatibles avec l'état de santé bucco-dentaire. Ces ferments prophylactiques sont destinés à être utilisés seuls, ou de préférence en association, par exemple comme coferments pour la fabrication de yaourts, khéfir et autres produits à base de laits fermentés, ou comme lyophilisats sous forme de comprimés. Les ferments prophylactiques selon l'invention sont particulièrement destinés aux industries agro-alimentaires, diététiques et pharmaceutiques.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Bésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse			SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	KR	République de Corée	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LI	Liechtenstein	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MC	Monaco		
ES	Espagne	MG	Madagascar		

## FERMENTS PROPHYLACTIQUES FAVORISANT LA PREVENTION DE LA CARIE DENTAIRE

La présente invention concerne des ferments prophylactiques qui favorisent la prévention de la carie dentaire grâce à des propriétés bactériologiques compétitives vis-à-vis d'éventuelles flores cariogènes et à des propriétés agro-alimentaires permettant leur utilisation industrielle. Ces ferments sont particulièrement adaptés aux industries alimentaires et diététiques, par exemple associés aux ferments lactiques pour la fabrication de yaourts et autres produits à base de laits fermentés, ainsi qu'à l'industrie pharmaceutique, par exemple sous forme de comprimés lyophilisés.

La carie dentaire est une maladie infectieuse transmissible largement répandue dont le principal responsable est *Streptococcus mutans*, une bactérie capable de détruire l'émail et la dentine en libérant des acides dans le milieu buccal lors de la dégradation des hydrates de carbones. Selon la nomenclature en vigueur (Bergey's Manual 8<sup>ème</sup> édition, 1984 et 1986) l'espèce *S. mutans* est en fait formée de huit sérotypes dénommés de a à h : *S. mutans* proprement dit (sérotypes c, e, f), *S. rattus* (sérototype a), *S. cricetus* (sérototype b) et *S. sobrinus* (sérotypes d, g, h). Les espèces cariogènes de ce groupe (*S. mutans* c et f, *S. sobrinus* d et g) sont caractérisées en particulier par leur aptitude à coloniser les tissus mous grâce à des adhésines spécifiques, à coloniser les tissus durs par des polysaccharides extra-cellulaires (dextrane ou glucanes), à coaggréger avec les autres bactéries orales, à former rapidement des acides à partir des sucres et à survivre à des pH très bas. D'autres bactéries orales peuvent potentialiser ce pouvoir cariogène dans les lésions carieuses débutantes ou établies, en particulier d'autres espèces de genre *Streptococcus* et certaines espèces des genres *Actinomyces* (*A. naeslundii* et *A. odontolyticus*) et *Lactobacillus* (*L. casei* et *L. fermentum*). La carie entraîne une destruction progressive et irréversible de la dent atteinte qui, non soignée, peut être à l'origine d'infections localisées ou généralisées. Les techniques préventives actuelles reposent sur une hygiène bucco-dentaire correcte, une consommation raisonnée d'hydrates de carbone et l'utilisation de produits d'hygiène et de soins dentaires fluorés. Ces méthodes bien qu'efficaces nécessitent une coopération individuelle active qui est loin d'être systématiquement observée, surtout chez les enfants, si bien que la carie reste encore un problème majeur de santé publique.

Le dispositif selon l'invention repose sur le principe de compétition interbactérienne et d'équilibre écologique au sein de la flore orale : il permet de favoriser la prévention de la carie dentaire par un apport exogène répété, au niveau de la plaque

- dentaire, de petites quantités de ferments prophylactiques non virulents susceptibles de s'opposer à la colonisation des surfaces dentaires par une éventuelle flore cariogène dominée par des souches pathogènes de *S. mutans*. En effet, la plaque précoce qui recolonise l'émail chez les sujets indemnes de caries actives est dominée par des bactéries de type
- 5 cocci Gram positif, immobiles, aérotolérants et/ou capsulés, en particulier *S. sanguis* (sérotypé 1: *S. gordonii*, sérotypé 2 : *S. mitior* ou *S. oralis*), *S. mitis* (sérotypes 1 et 2) et *Stomatococcus mucilaginosus*, un commensal capsulé non cariogène de la flore orale. Ces différentes espèces se retrouvent en proportions variables selon les individus, la localisation et l'ancienneté des dépôts. Les espèces entrant dans la constitution des
- 10 ferments prophylactiques sont donc choisies:
- parmi toutes les souches non virulentes de bactéries compatibles avec le maintien de l'intégrité bucco-dentaire,
  - parmi les colonisateurs précoces de la plaque mentionnés ci-dessus en particulier *S. mitis* (ATCC 15 909, ATCC 15 912), *S. salivarius* (ATCC 9758, ATCC 13 419, ATCC 27
  - 15 945), et *Stomatococcus mucilaginosus* (ATCC 25 296, CCM 2417, NCTC 10 663),
  - parmi les souches non virulentes de *S. mutans*, *L. casei* (en particulier *L. casei* subsp. *rhamnosus* ATCC 7469, DSM 20 012, DSM 20 021, DSM 20 022, DSM 20 023, DSM 20 245, DSM 20 247), et *L. fermentum*,
  - parmi les souches non virulentes de *L. acidophilus* (ATCC 4356), *L. crispatus* (ATCC 33
  - 20 820, VPI 3199), *L. gasseri* (DSM 20 243) et *L. salivarius* (*L. salivarius salivarius* ATCC 11 741, *L. salivarius salicinus* ATCC 11 742) qui ont le double avantage de présenter un tropisme pour le milieu buccal et d'appartenir au groupe des lactobacilles thermophiles directement utilisables comme ferments lactiques.
  - parmi tous les mutants avirulents dérivés de toutes les espèces mentionnées ci-dessus,
  - 25 - parmi tous les mutants avirulents dérivés d'autres espèces bactériennes et présentant des caractères nouveaux leur permettant d'entrer en compétition écologique avec d'éventuelles flores orales cariogènes, comme par exemple des souches utilisées dans l'industrie laitière (telles que *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) et modifiées de façon à présenter des phénomènes d'adhérence et de coagréation spécifiques
  - 30 (pili, fimbriae, adhésines) et/ou non spécifiques (glycocalyx, capsules, polysaccharides extra-cellulaires de type glucane/dextrane ou fructane/lévane) dans le milieu buccal.

Cette liste n'est en aucune façon limitative et elle est susceptible d'évoluer en fonction des progrès réalisés dans la connaissance de la flore orale et de l'actualisation

35 taxonomique des espèces en cours ou à venir. Les ferments prophylactiques sont formés de l'une, ou mieux, de plusieurs des espèces mentionnées ci-dessus associées par

## FEUILLE DE REMPLACEMENT

exemple dans des rapports de 1/1, et peuvent être conservés congelés dans l'azote liquide ou lyophilisés en fonction des objectifs industriels recherchés. Il est à noter que ces ferments prophylactiques sont également très différents des flores associées aux parodontopathies, ce qui n'exclut pas un éventuel effet prophylactique supplémentaire

5 dans le cadre des maladies parodontales.

Les yaourts, khéfir et autres produits à base de laits fermentés constituent un excellent support pour ce type de prévention puisque les ferments lactiques habituels utilisés pour leur fabrication appartiennent précisément aux genres *Lactobacillus* et *Streptococcus*. Ces produits laitiers conviennent donc parfaitement à la

10 culture et à la survie des ferments prophylactiques en permettant simultanément un apport de germes vivants immédiatement compétitifs au niveau de la plaque dentaire, et un apport decalcium qui favorise la reminéralisation des fronts carieux déminéralisés. Dans ce cas, les ferments prophylactiques peuvent être utilisés en complément des ferments lactiques habituels à une concentration optimale compte-tenu des impératifs biologiques,

15 techniques et gastronomiques recherchés, par exemple dans une fourchette de concentrations finales allant de  $1/10^6$  à  $1/10^{10}$  par rapport aux ferments lactiques. Ils sont utilisés soit à titre de coferments s'ils supportent les procédés de fabrication et en particulier les contraintes thermiques (par exemple l'association *L. salivarius*, *L. acidophilus* et *L. casei* subsp. *rharnosus* en proportion 1/1/1), soit par simple addition

20 comme par brassage en fin de fabrication (par exemple l'association *L. salivarius*, *S. salivarius* et *S. mucilaginosus* en proportion 1/1/1). Ces ferments prophylactiques sont également intéressants lyophilisés, et distribués par exemple par 1 à 2 millions d'unités sous forme de comprimés pharmaceutiques à sucer lentement avec un excipient approprié tel qu'un hydrate de carbone non fermentescible. En effet, le milieu buccal est un milieu

25 favorable à la rétention (coagréation bactérienne) puis à la croissance des bactéries lyophilisées (température, pH, humidité, présence de nutriments et de facteurs de croissance, synergie bactérienne, etc...). Ces exemples d'utilisation des ferments prophylactiques ne sont pas limitatifs, et ils peuvent être utilisés sous quelque autre forme que ce soit, en particulier associés à tous les composés chimiques réputés pour

30 avoir un effet préventif contre la carie dentaire, comme par exemple les composés fluorés ou les hydrates de carbones non fermentescibles.

Le dispositif selon l'invention est particulièrement destiné aux industries diététiques, pharmaceutiques et surtout agro-alimentaires en raison de la consommation largement /répandue de yaourts et autres produits à base de laits fermentés, notamment

35 chez les enfants pour lesquels la prévention de la carie dentaire est une préoccupation majeure.

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**

## REVENDECATIONS

1) Ferments prophylactiques autres que les genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* et que l'espèce *Actinobacillus bovis* caractérisés en ce qu'ils favorisent la prévention de la carie dentaire grâce à des propriétés bactériologiques compétitives vis-à-vis d'éventuelles flores cariogènes, et à des propriétés agro-alimentaires permettant leur utilisation industrielle sous quelque forme que ce soit.

2) Ferments selon la revendication 1 caractérisés en ce que les espèces bactériennes entrant dans leur constitution sont choisies, seules ou en association, parmi les souches non virulentes de bactéries compatibles avec le maintien de l'intégrité bucco-dentaire, en particulier les espèces de type cocci, Gram positif, immobiles, aérotolérantes et/ou capsulées comme par exemple *Stomatococcus mucilaginosus*. Ces ferments prophylactiques peuvent également favoriser la prévention des maladies parodontales grâce à leurs propriétés bactériologiques compétitives vis-à-vis d'éventuelles flores pathogènes associées aux parodontopathies.

3) Ferments selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que les espèces entrant dans leur constitution sont choisies, seules ou en association, parmi les souches non virulentes de bactéries réputées pathogènes comme certains membres du genre *Actinomyces* (par exemple *A. naeslundii* et *A. odontolyticus*).

4) Ferments selon les revendications 1, 2 et 3 caractérisés en ce que les espèces bactériennes entrant dans leur constitution sont choisies, seules ou en association, parmi tous les éventuels mutants avirulents dérivés des espèces mentionnées ci-dessus.

5) Ferments selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que les espèces entrant dans leur constitution sont choisies, seules ou en association, parmi tous les éventuels mutants avirulents dérivés d'autres espèces bactériennes, telles que des ferments lactiques modifiés de façon à présenter des caractères nouveaux leur permettant d'entrer en compétition écologique avec d'éventuelles flores orales pathogènes.

6) Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que les ferments prophylactiques sont formés de l'une, ou de préférence de plusieurs des espèces bactériennes mentionnées ci-dessus associées par exemple dans des rapports de 1/1 et conservées de préférence congelées dans l'azote liquide ou lyophilisées, cette liste n'étant en aucune façon limitative et étant susceptible d'évoluer en fonction des progrès réalisés dans la connaissance de la flore orale et de l'actualisation taxonomique des

## FEUILLE DE REMPLACEMENT

espèces en cours ou à venir.

- 7) Ferments prophylactiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils sont particulièrement destinés à être utilisés dans la fabrication des yaourts, khéfir et autres produits à base de laits fermentés en complément des  
5 ferments lactiques habituels. Les ferments prophylactiques peuvent être utilisés soit à titre de coferments s'ils supportent les procédés de fabrication, et en particulier les contraintes thermiques, soit par simple addition par brassage en fin de fabrication. La concentration finale optimale se situe par exemple dans une fourchette de  $1 / 10^6$  à  $1 / 10^{10}$  par rapport aux ferments lactiques compte-tenu des impératifs  
10 biologiques, techniques et gastronomiques recherchés.

- 8) Ferments prophylactiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils peuvent être utilisés pour favoriser la prévention de la carie dentaire ou des maladies parodontales associés à tous les composés chimiques réputés pour avoir un effet préventif contre ces pathologies orales, comme par exemple  
15 les composés fluorés ou les hydrates de carbones non fermentescibles.

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**



## REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 10 juillet 1992 (10.07.92);  
revendications 1-3,7 et 8 modifiées; autres revendications  
inchangées (2 pages)]

1) Ferments prophylactiques autres que les genres *Bifidobacterium*,  
*Lactobacillus*, *Streptococcus* et que l'espèce *Actinobacillus bovis* caractérisés en ce qu'ils  
favorisent la prévention de la carie dentaire grâce à des propriétés bactériologiques  
compétitives vis-à-vis d'éventuelles flores cariogènes, et à des propriétés  
5 agro-alimentaires permettant leur utilisation industrielle sous quelque forme que ce  
soit.

2) Ferments selon la revendication 1 caractérisés en ce que les espèces  
bactériennes entrant dans leur constitution sont choisies, seules ou en association, parmi  
les souches non virulentes de bactéries compatibles avec le maintien de l'intégrité  
10 bucco-dentaire, en particulier les espèces de type cocci, Gram positif, immobiles,  
aérotolérantes et/ou capsulées comme par exemple *Stomatococcus mucilaginosus*. Ces  
ferments prophylactiques peuvent également favoriser la prévention des maladies  
parodontales grâce à leurs propriétés bactériologiques compétitives vis-à-vis  
d'éventuelles flores pathogènes associées aux parodontopathies.

15 3) Ferments selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que les espèces  
entrant dans leur constitution sont choisies, seules ou en association, parmi les souches  
non virulentes de bactéries réputées pathogènes comme certains membres du genre  
*Actinomyces* (par exemple *A. naeslundii* et *A. odontolyticus*).

4) Ferments selon les revendications 1, 2 et 3 caractérisés en ce que les espèces  
20 bactériennes entrant dans leur constitution sont choisies, seules ou en association, parmi  
tous les éventuels mutants avirulents dérivés des espèces mentionnées ci-dessus.

5) Ferments selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que les espèces  
entrant dans leur constitution sont choisies, seules ou en association, parmi tous les  
éventuels mutants avirulents dérivés d'autres espèces bactériennes, telles que des  
25 ferments lactiques modifiés de façon à présenter des caractères nouveaux leur permettant  
d'entrer en compétition écologique avec d'éventuelles flores orales pathogènes.

6) Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en  
ce que les ferments prophylactiques sont formés de l'une, ou de préférence de plusieurs  
des espèces bactériennes mentionnées ci-dessus associées par exemple dans des rapports  
30 de 1/1 et conservées de préférence congelées dans l'azote liquide ou lyophilisées, c tte  
liste n'étant n aucune façon limitativ et étant susceptible d'évoluer en fonction des  
progrès réalisés dans la connaissance d la flore orale et de l'actualisation taxonomique des

espèces en cours ou à venir.

7) Ferments prophylactiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils sont particulièrement destinés à être utilisés dans la fabrication des yaourts, khéfirs et autres produits à base de laits fermentés en complément des  
5 ferments lactiques habituels. Les ferments prophylactiques peuvent être utilisés soit à titre de coferments s'ils supportent les procédés de fabrication, et en particulier les contraintes thermiques, soit par simple addition par brassage en fin de fabrication. La concentration finale optimale se situe par exemple dans une fourchette de  $1 / 10^6$  à  $1 / 10^{10}$  par rapport aux ferments lactiques compte-tenu des impératifs  
10 biologiques, techniques et gastronomiques recherchés.

8) Ferments prophylactiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils peuvent être utilisés pour favoriser la prévention de la carie dentaire ou des maladies parodontales associés à tous les composés chimiques réputés pour avoir un effet préventif contre ces pathologies orales, comme par exemple  
15 les composés fluorés ou les hydrates de carbones non fermentescibles.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/FR 92/00126

<b>I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> :      A 61 K 35/74;      A 23 C 9/127		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>5</sup> :	A 61 K;      A 23 C	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	EP, A, 0 154 549 (ADVANCE KAIHATSU KENKYUJO) 11 September 1985 see page 2, line 27 - line 35 see page 3, line 6 - line 34 see page 10, line 25 - line 35 --	1-8
X	EP, A, 0 058 575 (FORSYTH DENTAL INFIRMARY FOR CHILDREN) 25 August 1982 see page 4, line 29 - page 5, line 6 --	1-6,8
X	EP, A, 0 196 858 (ADVANCE) 8 October 1986 see page 3, line 15 - line 21 --	1-4
X	EP, A, 0 353 581 (TOSI) 7 February 1990 see page 2, line 26 - line 35 --	1-4
X	EP, A, 0 228 861 (ADVANCE) 15 July 1987 see page 2, line 36 - page 3, line 20 --	1-4
X	WORLD PATENTS INDEX LATEST Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-023378      & JP, A, 59 220 191 (KITASATO) see abstract	1-5
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>9</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
18 May 1992 (18.05.92)	16 June 1992 (16.06.92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200126  
SA 57456**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 18/05/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0154549	11-09-85	JP-A- 60190707	28-09-85
		JP-A- 61091126	09-05-86
		CA-A- 1262442	24-10-89
		US-A- 4746512	24-05-88
EP-A-0058575	25-08-82	CA-A- 1195613	22-10-85
		US-A- 4454109	12-06-84
EP-A-0196858	08-10-86	JP-A- 61221124	01-10-86
		DE-A- 3681476	24-10-91
EP-A-0353581	07-02-90	JP-A- 2174675	06-07-90
EP-A-0228861	15-07-87	JP-A- 62145026	29-06-87
		DE-A- 3682664	09-01-92

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200126  
SA 57456

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 18/05/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0154549	11-09-85	JP-A- 60190707	28-09-85
		JP-A- 61091126	09-05-86
		CA-A- 1262442	24-10-89
		US-A- 4746512	24-05-88
EP-A-0058575	25-08-82	CA-A- 1195613	22-10-85
		US-A- 4454109	12-06-84
EP-A-0196858	08-10-86	JP-A- 61221124	01-10-86
		DE-A- 3681476	24-10-91
EP-A-0353581	07-02-90	JP-A- 2174675	06-07-90
EP-A-0228861	15-07-87	JP-A- 62145026	29-06-87
		DE-A- 3682664	09-01-92

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 92/00126

Demande Internationale No

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>CIB 5 A61K35/74;</span> <span>A23C9/127</span> </div>		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K ;      A23C	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X	EP,A,0 154 549 (ADVANCE KAIHATSU KENKYUJO) 11 Septembre 1985 voir page 2, ligne 27 - ligne 35 voir page 3, ligne 6 - ligne 34 voir page 10; ligne 25 - ligne 35 ---	1-8
X	EP,A,0 058 575 (FORSYTH DENTAL INFIRMARY FOR CHILDREN) 25 Août 1982 voir page 4, ligne 29 - page 5, ligne 6 ---	1-6,8
X	EP,A,0 196 858 (ADVANCE) 8 Octobre 1986 voir page 3, ligne 15 - ligne 21 ---	1-4
X	EP,A,0 353 581 (TOSI) 7 Février 1990 voir page 2, ligne 26 - ligne 35 ---	1-4
X	EP,A,0 228 861 (ADVANCE) 15 Juillet 1987 voir page 2, ligne 36 - page 3, ligne 20 ---	1-4
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>11</sup> * Catégoriser spéciaux de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center;">18 MAI 1992</div>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center;">16.06.92</div>	
Administration chargée de la recherche internationale  <div style="text-align: center;">OFFICE EUR PEEN DES BREVETS</div>	Signature du fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center;">TURMO Y BLANCO C. </div>	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS<sup>14</sup>(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDiques SUR LA  
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>15</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
X	WORLD PATENTS INDEX LATEST Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-023378 & JP,A,59 220 191 (KITASATO) voir abrégé  ---	1-5